

**THIS PAGE IS INSERTED BY OIPE SCANNING
AND IS NOT PART OF THE OFFICIAL RECORD**

Best Available Images

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

BLACK BORDERS

TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT

BLURRY OR ILLEGIBLE TEXT

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLORED PHOTOS HAVE BEEN RENDERED INTO BLACK AND WHITE

VERY DARK BLACK AND WHITE PHOTOS

UNDECIPHERABLE GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE THE BEST AVAILABLE
COPY. AS RESCANNING *WILL NOT*
CORRECT IMAGES, PLEASE DO NOT
REPORT THE IMAGES TO THE
PROBLEM IMAGE BOX.**



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

①2 **Off nl gungsschrift**
①0 **DE 198 14 371 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 B 5/02

②1 Aktenzeichen: 198 14 371.0
②2 Anmeldetag: 31. 3. 98
④3 Offenlegungstag: 14. 10. 99

DE 198 14 371 A 1

⑦1 Anmelder:
Pulsion Verwaltungs GmbH & Co Medical Systems
KG, 81675 München, DE

⑦4 Vertreter:
Kehl, G., Dipl.-Phys., Pat.-Anw., 81679 München

⑦2 Erfinder:
Joeken, Stephan, Dr., 81675 München, DE; Fährle,
Matthias, 81675 München, DE; Pfeiffer, Ulrich J.,
Dr., 81667 München, DE

⑤6 Entgegenhaltungen:
BEDOTTO, J.B. et al.: "Cacaine and Cardiovascular
Function in Dogs: Effects on Heart and
Peripheral Circulation", In: Journal of the
American College of Cardiology, Vol. 11, No. 6,
1988, S. 1337-1342;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Verfahren zur in-vivo Bestimmung der Compliance-Funktion und des systemischen Blutflusses eines Lebewesens und Vorrichtung zur Durchführung der Verfahren

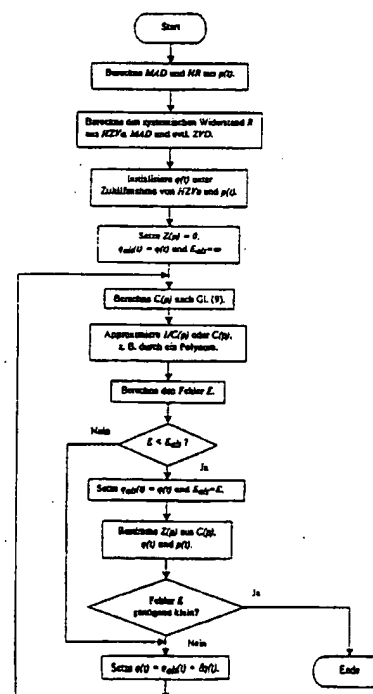
⑤7 Zur individuellen in-vivo Bestimmung der Compliance-Funktion $C(p) = dV/dp$ des Gefäßsystems nach einer Herzkammer eines Lebewesens aus dem Blutdruck $p(t)$ und einem Referenz-Herzeitvolumen HZV_{ref} , wird
a) der Druck $p(t)$ in der Aorta oder in der Nähe der Aorta laufend bestimmt;
b) ein Referenzwert für das Herzeitvolumen HZV_{ref} verwendet;
c) aus dem Blutdruck $p(t)$ der mittlere Blutdruck MAD berechnet;
d) der systemische Widerstand R des Körpers berechnet als

$$R = \frac{MAD - ZVD}{HZV_{ref}}$$

wobei ZVD ein beliebiger zentralvenöser Druck ist, der ermittelt oder geschätzt wird;

e) aus dem Blutdruck mindestens die erste zeitliche Änderung $\dot{p}(t) = dp/dt$ gebildet; und
f) die Compliance-Funktion $C(p)$ mindestens aus $p(t)$, $\dot{p}(t)$ und R nach einem Modell berechnet wird.

Die in-vivo bestimmte individuelle Compliance-Funktion $C(p)$ kann zur Modellierung des Herzkreislaufsystems, insbesondere zur kontinuierlichen Berechnung des systemischen Blutflusses und des Herzeitvolumens aus der Pulscurve $p(t)$ verwendet werden.



DE 198 14 371 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur individuellen in-vivo Bestimmung der Compliance-Funktion $C(p) = dV/dp$ des Gefäßsystems nach einer Herzkammer eines Lebewesens aus dem Blutdruck $p(t)$ und einem Referenz-Herzzeitvolumen HZV_{ref} .

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur laufenden Bestimmung des systemischen Blutflusses $q(t)$, bei dem der Blutdruck $p(t)$ in der Aorta oder in der Nähe der Aorta laufend bestimmt wird.

Ferner betrifft die Erfindung auch eine Vorrichtung zur Durchführung der Verfahren, bei der mindestens eine hämodynamische Größe bestimmt und zur Anzeige, zum Ausdruck oder zur Weiterverarbeitung bereitgestellt wird, welche Vorrichtung mindestens einen Blutdrucksensor aufweist.

Verfahren und Vorrichtungen der oben genannten Art sind bekannt. In der Vergangenheit wurden mehrere Verfahren mit dem Ziel entwickelt, das Herzzeitvolumen (HZV) aus dem arteriellen Blutdruck zu berechnen. Einerseits werden Methoden vorgeschlagen, in denen das HZV aus wenigen charakteristischen Größen wie etwa mittlerem arteriellen Druck (MAD), systolischem und diastolischem Druck (AD_{sys} , AD_{dia}), Systolendauer (ET) und Patientendaten (Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe) bestimmt wird [4, 6, 7], andererseits werden Algorithmen eingesetzt, in denen die vollständige Kontur der pulsierenden Blutdruckkurve zur Berechnung des Herzzeitvolumens ausgenutzt wird [1, 5, 20]. In den letztgenannten Methoden, die auch als Pulskonturanalyse bezeichnet werden, wurden dabei bisher zwei unterschiedliche Ansätze verfolgt. Zum einen wurde das HZV direkt aus dem arteriellen Blutdruck mit Hilfe einiger Korrekturfaktoren berechnet [19, 20], wohingegen in anderen Arbeiten [5, 25] aus dem Druck zusammen mit bestimmten Annahmen ein Blutfluß berechnet wird, von dem angenommen wird, daß er mit dem tatsächlichen Blutfluß in der Aorta übereinstimmt und damit zur Bestimmung des Herzzeitvolumens verwendet werden kann.

Das klassische Windkesselmodell, das erstmals von Hales [26] vorgeschlagen und von Frank [27] eingesetzt wurde, um das Schlagvolumen (SV) und, zusammen mit der Herzfrequenz, das Herzzeitvolumen zu bestimmen, verwendet lediglich den peripheren Widerstand R und die Compliance C zur Modellierung des untersuchten Herzkreislaufsystems. In diesem Modell wird der arterielle Blutfluß durch $q(t)$ beschrieben, der mit Hilfe des zu messenden Blutdruckes $p(t)$ für gegebenes C und R berechnet werden kann. Genauere Untersuchungen zeigen jedoch, daß dieses einfache Modell die physiologischen Verhältnisse nur unzureichend wiedergibt, so daß zahlreiche Modifikationen des ursprünglichen Modells vorgeschlagen wurden: für eine Übersicht wird auf [24, 28] verwiesen.

Die Genauigkeit dieser Verfahren hängt dabei entscheidend davon ab, wie gut die Voraussetzungen, d. h. das verwendete Modell, die Verhältnisse im untersuchten Herzkreislaufsystem widerspiegelt, so wird in [5] ein nicht lineares Windkesselmodell eingesetzt, dessen Parameter durch Alter und Geschlecht des Patienten vorbestimmt sind. Neuere Untersuchungen [21] zeigen jedoch, daß das in [5] eingesetzte Modell nicht die korrekten physiologischen Randbedingungen wiedergibt; insbesondere kann die Compliance (Dehnbarkeit) der Gefäße nicht stets durch den in [5] angegebenen Compliance-Druck-Zusammenhang beschrieben werden. Für diese Diskrepanz kommen mehrere Ursachen in Frage. Zum einen wird in [5] nur eine Abhängigkeit des in-vitro bestimmten Aortenquerschnitts vom Blutdruck berücksichtigt und eine Längenänderung, wie in [22, 23] beschrieben, vernachlässigt; auch wird nur die Dichte des Blutes und nicht die stark hämatokritabhängige Viskosität berücksichtigt, ebenfalls bleibt die Compliance des peripheren Systems unberücksichtigt. Zum anderen kann das in [5] beschriebene Verfahren, abgesehen von Alter und Geschlecht, nicht die Compliance-Funktion $C(p)$ eines einzelnen Individuums verwenden. Gerade bei der Untersuchung pathophysiologischer Fälle, z. B. Arteriosklerose, kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, daß sich $C(p)$ dem Alter und Geschlecht entsprechend verhält, so daß dann das zugrundeliegende Modell die physiologischen Verhältnisse nur unzureichend beschreibt [25]. Letztlich wurde in [24] aufgezeigt, daß zu erwarten ist, daß ein modifiziertes Windkesselmodell die physiologischen Randbedingungen exakter wiedergeben kann.

Allen bisher diskutierten Modellen ist jedoch gemein, daß die Modellparameter, nachdem sie einmal bestimmt wurden, nicht mehr vom Zustand des untersuchten Herzkreislaufsystems abhängen. Nahezu alle Parameter können sich jedoch mit der Zeit verändern, so kann sich beispielsweise der systemische Widerstand R aufgrund einer Medikamentierung verändern. Andere Parameter, so auch die Dehnbarkeit und Länge der Aorta, ändern sich mit dem Druck so stark, daß sie bereits während eines Herzschlages als veränderlich betrachtet werden müssen.

Daß Aortenimpedanz und Compliance nicht als konstant angenommen werden können, wurde sowohl im Tierexperiment [22] als auch für Menschen gezeigt [29]. Ursache hierfür sind primär die Dehnbarkeit, Längen- und Volumenänderung der Aorta und aortennahen Gefäße. Der typische Verlauf des Aortenvolumens V in Abhängigkeit vom Druck wurde unter anderem in [30] beschrieben. Da die Compliance des Systems durch

$$C(p) = \frac{dV}{dp} \quad (4)$$

gegeben ist, muß aufgrund des begrenzten Volumens die Compliance für sehr hohe Drücke gegen Null streben und kann nicht konstant sein. Da die Volumenänderung durch Längen und Querschnittsänderung der Gefäße verursacht wird, ändert sich ebenfalls die Aortenimpedanz, welche nach der Navier-Stokes-Gleichung zum einen von Querschnitt und Dichte ρ der Flüssigkeit und zum anderen durch Länge, Viskosität η und Dichte des Blutes bestimmt wird.

Druckabhängige Aortenimpedanz und Compliance wurden unter anderem in [5, 21] diskutiert und dort zur Untersuchung nicht linearer Windkesselmodelle eingesetzt. In [5] wird dabei insbesondere davon ausgegangen, daß $C(p)$ durch Alter und Geschlecht des Patienten festgelegt werden können. Auch bleibt die Impedanz $Z(p)$ in diesem Ansatz unberücksichtigt. Zudem folgt aus den in [21] erzielten Ergebnissen, daß das in [5] verwendete Modell teilweise im Widerspruch zu den physiologischen Gegebenheiten steht. Ursache hierfür ist zum einen die Vorgabe der Compliance und Aortenimpedanz. Ein solcher Ansatz ist ungeeignet, die für den untersuchten Patienten charakteristischen Merkmale zu berücksichtigen. Auch kann das in [5] vorgestellte Verfahren nicht ohne Änderungen auf andere Spezies übertragen werden. Zum anderen wird in [5] nur der zuvor in-vitro untersuchte typische Aortendurchmesser und die Dichte des Blutes

berücksichtigt. Der Einfluß von Längenänderungen der Aorta, sowie das dynamische Verhalten der aortennahen und peripheren Gefäße und die Viskosität des Blutes bleiben bei der Modellierung der in-vivo vorliegenden Bedingungen unberücksichtigt.

Demzufolge existiert bisher kein Verfahren, das zur individuellen in-vivo Bestimmung des Compliance-Druck-Zusammenhangs die hier eingesetzten Meßgrößen verwendet.

Diese Nachteile sollen durch das erfindungsgemäße Verfahren ausgeschlossen werden, indem alle interessierenden Modellparameter aus Messungen am untersuchten physiologischen System, d. h. Mensch oder Tier, bestimmt werden. Hierzu ist insbesondere fortlaufend der aorten oder aortennahe Blutdruck $p(t)$ und zu mindestens einem Zeitpunkt ein Referenz-Herzeitvolumen (HZVref) zu messen. Mit Hilfe dieser Größen können alle Parameter festgelegt werden und anschließend zur Untersuchung der Hämodynamik eingesetzt werden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur individuellen in-vivo Bestimmung der Compliance-Funktion eines Lebewesens zu schaffen, die die physiologischen Verhältnisse möglichst getreu wiedergibt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur laufenden Bestimmung des systemischen Blutflusses eines Patienten zu schaffen, das gering invasiv ist und den tatsächlichen Blutfluß zu jedem Zeitpunkt möglichst exakt beschreibt.

Ferner liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zur Durchführung solcher Verfahren zu schaffen, mit deren Hilfe eine zuverlässige individuelle Bestimmung der Compliance-Funktion und eine laufende zuverlässige Überwachung des systemischen Blutflusses eines Patienten unter minimal invasiven Bedingungen möglich ist.

Die Lösung dieser Aufgaben ist in den unabhängigen Patentansprüchen angegeben. Vorteilhafte Ausführungsformen sind den abhängigen Patentansprüchen zu entnehmen.

Gemäß der Erfindung wird ein sogenanntes Windkesselmodell verwendet, dessen Parameter unter Zuhilfenahme einer Referenz-Messung in-vivo identifiziert werden können. Anschließend werden damit der systemische Fluß und weitere hämodynamische Parameter bestimmt. Ein derart angepaßtes und modifiziertes Windkesselmodell beschreibt das Herzkreislaufsystem des untersuchten Individuums genauer und kann somit zur ebenfalls genaueren Berechnung des systemischen Flusses und daraus abgeleiteter hämodynamischer Parameter verwendet werden. Auch kann das Verfahren unmittelbar auf andere Spezies übertragen werden, ohne hierfür zuvor hypothetische Charakteristika zu bestimmen. Der Mehraufwand für die neu entwickelte Methode besteht darin, daß zur Berechnung einer individuellen Compliance-Funktion neben der kontinuierlichen Blutdruckmessung mit einem anderen Verfahren, z. B. arterieller Thermodilution, das Herzzeitvolumen für mindestens einen Zeitpunkt bestimmt werden muß.

Die Erfindung wird im folgenden an Hand eines in den Figuren schematisch dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert. Es zeigt:

Fig. 1 Eine bevorzugte elektrische Modellschaltung zur Simulation des untersuchten Herzkreislaufsystems.

Fig. 2 Ein Flußdiagramm zur Berechnung der Aortenimpedanz $Z(p)$, der Compliance-Funktion $C(p)$ und des Blutflusses $q(t)$.

Fig. 3a Ein Schaubild zur Erläuterung der zeitlichen Abhängigkeit des Blutdrucks $p(t)$, wobei t_0 den Zeitpunkt des Öffnens der Aortenklappe, t_1 den Zeitpunkt des Schließens der Aortenklappe und t_D den Zeitpunkt des Endes der Diastole kennzeichnen.

Fig. 3b Ein Schaubild zur Erläuterung der zeitlichen Abhängigkeit des Blutdruckes $p(t)$ und des resultierenden Blutflusses $q(t)$.

Fig. 4 Eine typische Compliance-Funktion $C(p)$ der Aorta eines Menschen.

Fig. 5 Ein Blockschaltbild einer Vorrichtung gemäß der Erfindung.

Fig. 1 zeigt ein nicht lineares und modifiziertes Windkesselmodell, das erfindungsgemäß bevorzugt eingesetzt wird, worin die Aortenimpedanz-Funktionen $Z(p)$ und $Z_0(p)$, die Compliance-Funktion $C(p)$ und der systemische Widerstand R berücksichtigt werden.

Der Widerstand R in Fig. 1 repräsentiert den zeitlich variablen peripheren Strömungswiderstand des Körpers. $Z_0(p)$ und $Z(p)$ sind nicht lineare, von dem Druck $p(t)$ abhängige Impedanzen, die zusammen mit der nicht linearen, druckabhängigen Kapazität $C(p)$ das Verhalten der Aorta und der aortanahen Blutgefäße simulieren sollen.

Für das in Fig. 1 skizzierte Modell resultiert mit der Fouriertransformierten

$$\bar{p}(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} p(t) \exp(-i\omega t) dt$$

und der analog zu berechnenden Funktion $\bar{q}(\omega)$ für die Aortenimpedanz

$$\lim_{\omega \rightarrow \infty} \frac{\bar{q}(\omega)}{\bar{p}(\omega)} = \frac{1}{R} + \frac{1}{Z} \quad (1)$$

so daß für $R \gg Z$ folgt

$$Z = \lim_{\omega \rightarrow \infty} \frac{\bar{p}(\omega)}{\bar{q}(\omega)} \quad (2)$$

Für die Compliance C gilt darüber hinaus

$$C(p) = \frac{q(t) - p(t)/R}{\dot{p}(t) - Z(p) \cdot (\dot{q}(t) - \dot{p}(t)/R)} \quad (3)$$

darin sind $\dot{p}(t) = dp(t)/dt$ und $\dot{q}(t) = dq(t)/dt$ die zeitlichen Änderungen des Druckes bzw. Flusses. Gleichungen (1) bis (3) zeigen, daß C und Z für das Modell aus Fig. 1 berechnet werden können, wenn der systemische Fluß $q(t)$, der Blutdruck $p(t)$ und der systemische Widerstand R bekannt sind. Das Modell wird jedoch das untersuchte Herzkreislaufsystem nur so gut beschreiben, wie dieses im Rahmen des vorgestellten Ansatzes möglich ist.

Einen Überblick über das entwickelte Verfahren zeigt Fig. 2.

- i) Zunächst wird aus dem Druck $p(t)$ der mittlere arterielle Blutdruck MAD und die Herzrate HR bestimmt.
- ii) Zusammen mit dem Referenz-Herzzeitvolumen HZVref, das vorzugsweise durch arterielle Thermodilution bestimmt wurde, und für das gilt

$$HZVref = HR \cdot \int q(t) dt \quad (5)$$

wird der systemische Widerstand nach $R = (MAD - ZVD)/HZVref$ berechnet.

Darin ist ZVD der zentralvenöse Druck, der, falls er unbekannt ist, durch einen geeigneten konstanten Druck, z. B. 0 mm Hg, approximiert werden kann.

- iii) Als nächstes ist ein geeignet zu wählender Fluß $q(t)$ festzulegen, der als Startfunktion der folgenden Iteration dient und den physiologischen Randbedingungen genügt. Der Blutfluß $q(t)$ beschreibt denjenigen Fluß, der unmittelbar vom Linksherz in die Aorta hineinströmt. Deshalb wird für $q(t)$ gefordert, daß die Nebenbedingungen

$$q(t_0) = q(t_s) = 0 \quad \text{und} \quad \int q(t) dt = \frac{HZVref}{HR} = SV \quad (6)$$

für alle Herzschläge erfüllt ist, die während der Messung des Referenz-Herzzeitvolumens HZVref registriert wurden. Der Zeitpunkt t_0 ist darin der Systolenbeginn und t_s das Systolenende. Das Ende der Diastole wird im folgenden mit t_D bezeichnet. Geeignete Flüsse $q(t)$ wären $q(t) = 0$ für $t_s < t \leq t_D$ und für $t_0 < t \leq t_s$ etwa

$$q(t) = \frac{\pi \cdot HZVref}{2 \cdot HR \cdot (t_s - t_0)} \sin \left(\frac{\pi}{t_s - t_0} (t - t_0) \right) \quad (7)$$

oder bevorzugt

$$q(t) = \kappa \left[p(t) - (p(t_0) + (t - t_0) \frac{p(t_s) - p(t_0)}{t_s - t_0}) \right] \quad (8)$$

bei letzterem ist dabei κ aus der Bedingung $\int q(t) dt = HZVref/HR$ zu bestimmen. Neben den in Gleichung (7) und (8) angegebenen Flüssen sind jedoch auch andere Anfangsbedingungen, wie etwa ein konstanter oder parabelartiger Fluß, denkbar.

- iv) Setze $Z(p) = 0$ und führe die Hilfsvariablen $q_{alt}(t)$ und E_{alt} ein, die mit $q_{alt}(t) = q(t)$ und $E_{alt} = \infty$ initialisiert werden.

- v) Berechne aus dem aorten oder aortennah gemessenen Blutdruck $p(t)$, dem Fluß $q(t)$ und deren zeitlicher Ableitungen die Compliance-Funktion nach

$$C(p) = \frac{q(t) - p(t)/R}{\dot{p}(t) - Z(p) \cdot (\dot{q}(t) - \dot{p}(t)/R)} \quad (9)$$

- vi) Anschließend wird die Inverse der Compliance-Funktion durch ein Polynom geeigneter Ordnung in p approximiert, d. h. in

$$\frac{1}{C(p)} = \sum_k \alpha_k p^k \quad (10)$$

werden die Entwicklungskoeffizienten α_k so bestimmt, daß die Identität

$$q(t) = \frac{p(t)}{R} + \frac{1}{[\sum_k \alpha_k p^k]} \{ \dot{p}(t) - Z(p) \cdot (\dot{q}(t) - \dot{p}(t)/R) \} \quad (11)$$

optimal erfüllt wird. Als geeignetes Kriterium hierzu kann der quadratische Fehler

$$E = ((q(t) - p(t)/R - (\dot{p}(t) - Z(p) \cdot (\dot{q}(t) - \dot{p}(t)/R))/(\sum_k \alpha_k p^k))^2)$$

minimiert werden, wobei $p(t)$ und $q(t)$ zu allen Zeiten oder auch nur aus bevorzugten Zeitintervallen verwendet werden können. Die Notation $\langle \cdot \rangle$ bedeutet dabei hier und im folgenden die Berechnung des Mittelwertes.

vii) Falls $E < E_{alt}$, dann setze $q_{alt}(t) = q(t)$ und $E_{alt} = E$ und fahre mit Schritt viii) fort, anderenfalls gehe zu Punkt x).
viii) Berechne $Z(p)$. Zum einen kann hierzu so vorgegangen werden, daß $Z(p)$ nach Gleichung (1) oder (2) zu bestimmen ist. Dabei wird angenommen, daß diese Gleichungen, die zunächst nur für das Modell aus Abb. 1b gelten, in dem die Parameter nicht druckabhängig sind, für genügend kurze Zeitintervalle Δt auch für den hier vorgestellten nicht lineare Ansatz entsprechend Fig. 1 zutreffen. Für diesen kann dann mit

$$Z(p) = \frac{\int_{- \Delta t}^{+ \Delta t} p(t) dt}{2 \Delta t}$$

die Impedanz-Funktion nach Gleichung (2) oder gleichwertig durch

$$Z(p) = \sqrt{\frac{\int_{- \Delta t}^{+ \Delta t} p^2(t) dt - (\int_{- \Delta t}^{+ \Delta t} p(t) dt)^2}{\int_{- \Delta t}^{+ \Delta t} q^2(t) dt - (\int_{- \Delta t}^{+ \Delta t} q(t) dt)^2}} \quad (12)$$

auch direkt aus dem zeitabhängigen Blutdruck $p(t)$ und dem Blutfluß $q(t)$ ohne vorherige Fouriertransformation ermittelt werden.

Andererseits kann $Z(p)$ jedoch noch einfacher durch

$$Z(p) = \frac{A}{\sqrt{C(p)}} \quad (13)$$

berechnet werden, wie folgende Überlegung zeigt. Aortendurchmesser d und -Länge l nehmen mit zunehmendem Druck zu, so daß in niedrigster Näherung $d \propto l$ angesetzt wird. Nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz resultiert damit $Z(p) \propto \eta/V$, worin η die Viskosität des Blutes und V das Aortenvolumen bezeichnet. Mit $C(p) = dV/dp$ ergibt sich damit $C(p) \propto d(1/Z)/dp$, woraus Gleichung (13) unmittelbar folgt. Die darin enthaltene Proportionalitätskonstante A kann z. B. dadurch bestimmt werden, daß für mindestens einen Druck p die Funktion $Z(p)$ nach Gleichung (12) bestimmt wird.

ix) Falls der Fehler E genügend klein ist, dann wird die Identifikation der Modellparameter hier abgebrochen. Anderenfalls wird mit x) fortgefahren.

x) Abschließend ist der angenommene Blutfluß derart zu Variieren, daß das Schlagvolumen weiterhin dem Schlagvolumen $SV = HZV_{ref}/HR$ entspricht, das aus dem Referenz-Herzzeitvolumen folgt. Da zu diesem Zeitpunkt $q_{alt}(t)$ stets den bis dahin optimalen Fluß beschreibt, wird $q(t) = q_{alt}(t) + \delta q(t)$ mit $\int \delta q(t) dt = 0$ gesetzt.

xi) Fahre mit Schritt v) fort.

Der in i)-xi) angegebene Algorithmus beschreibt das bevorzugte Verfahren, in dem aus dem Referenz-Herzzeitvolumen HZV_{ref} und der laufend gemessenen arteriellen Pulskurve $p(t)$ alle übrigen Größen bestimmt werden. Hierdurch wird gewährleistet, daß die Compliance-Funktion und Aortenimpedanz-Funktion so bestimmt werden, wie es die effektiv in dem untersuchten Herzkreislaufsystem wirkenden Zusammenhänge erfordern. Insbesondere berücksichtigt $C(p)$ dadurch nicht nur die Änderung des Aortenquerschnitts, sondern die tatsächliche Volumenänderung von Aorta und peripheren Gefäßen; ebenso wird durch $Z(p)$ eine Längenänderung der Aorta und die Dichte und Viskosität des Blutes beschrieben. Mit Hilfe der in Schritt vi) eingeführten Beschreibung, die jeden physiologisch möglichen Compliance-Druck-Zusammenhang wiedergeben kann, wird zudem die Extrapolation von $C(p)$ und $Z(p)$ ermöglicht, so daß die Funktionen auch über die während der Kalibrierung, d. h. über die während der Messung des Referenz-Herzzeitvolumens beobachteten Drücke hinaus angewendet werden können.

Der angegebene Algorithmus beschreibt das bevorzugte Verfahren. Andere Verfahren können leicht aus diesem gewonnen werden und werden durch die aufgeführten Ansprüche mit abgedeckt. Insbesondere kann in vi) statt des Kehrwertes der Compliance-Funktion auch $C(p)$ durch eine endliche Taylorreihe, d. h. durch ein Polynom, beschrieben werden. Auch ist denkbar, daß die Schritte viii) und ix) miteinander vertauscht werden oder, daß in Schritt vi) das Kriterium für die Optimierung geändert wird. So könnte statt der Minimierung des quadratischen Fehlers auch eine Maximierung des Erwartungswertes erfolgen.

Um das Verfahren zu beschleunigen, kann insbesondere die Wahl des anfänglichen Blutflusses $q(t)$ in Schritt iii) derart gestaltet werden, daß $C(p)$ zunächst nur aus den Diastolen, d. h. für $t_s < t \leq t_D$ bestimmt wird. Nach Gleichung (9) gilt dort für $Z = 0$ dann $C(p) = -p(t)/R \cdot \dot{p}(t)$, so daß hiermit für alle $p(t) < p(t_s)$ die Compliance-Funktion dazu ausgenutzt werden kann, den Fluß während der Systole nach einem orthogonalen Funktionensystem, z. B.

$$q(t) = \sum_k q_k \sin(k \cdot \pi \cdot (t - t_0)/(t_s - t_0)) \quad (14)$$

zu entwickeln. Die Koeffizienten q_k werden dabei durch Minimierung des Ausdrucks

$$((q(t)-p(t)/R-\dot{p}(t)/C(p))^2) \quad (15)$$

bestimmt, wobei der obige Fehler aus allen $p(t) < p(t_s)$ zu berechnen ist, einschließlich derjenigen, die zum Beginn der Systole auftreten. Mit dieser Wahl des Flusses genügen bei einem ausreichend gutartigen Herzkreislaufsystem bereits eine oder wenige Iterationen, um nach dem beschriebenen Algorithmus die Modellparameter zu berechnen.

Eine weitere Beschleunigung des Verfahrens kann für den Fall erfolgen, daß in Schritt vi) nur Druckwerte aus den Bereichen der Diastole verwendet werden und $1/C(p)$ durch ein Polynom zweiten Grades approximiert wird. Während der ersten Iteration resultiert für diese Anwendung

$$C(p) = \frac{MAD^2 \cdot HZV_{ref}}{\langle \dot{p}(t) \rangle} \cdot \frac{1}{3 \cdot MAD \cdot p - 3 \cdot MAD^2 - p^2} \quad (16)$$

Nachdem die Parameter des Modells aus Fig. 1 aus dem aorten oder aortennahen Blutdruck $p(t)$ und dem Referenz-Herzeitvolumen HZV_{ref} bestimmt wurden, kann das Herzeitvolumen anschließend kontinuierlich alleine aus dem Blutdruck von Schlag zu Schlag berechnet werden. Hierzu ist der Beginn der Herzschläge, die im folgenden wiederum mit t_0 bezeichnet werden, zu berechnen und Gleichung (11) für die Anfangsbedingung $q(t_0) = \dot{q}(t_0) = 0$ zu berechnen. Eine solche Berechnung kann numerisch erfolgen, z. B. nach Runge-Kutta, Euler oder einem anderen allgemein bekannten Algorithmus. Liegt die erforderliche Blutdruckmessung dazu nur in diskreten Zeitschritten vor, so kann zwischen diesen bei Bedarf linearisiert werden. Für das so nur mit Hilfe des Blutdrucks bestimmte Schlagvolumen gilt mit $\gamma = 1$

$$SV = \gamma \int q(t) dt \quad (17)$$

so daß für das kontinuierlich bestimmte Herzeitvolumen HZV folgt

$$HZV = HR \cdot SV = HR \cdot \gamma \cdot \int q(t) dt \quad (18)$$

Darin bezeichnet HR die Herzrate, die ebenfalls aus der Pulscurve $p(t)$ zu berechnen ist und die Zahl der Schläge pro Minute angibt. Die in Gleichung (16) bzw. (17) auftretende Integration kann dabei über den gesamten Herzschlag erfolgen oder auch nur über den Zeitraum der Systole, da während der Diastole gilt $q(t) \approx 0$. Wird das Schlagvolumen SV, und damit auch HZV aus dem Blutfluß $q(t)$ während des gesamten Herzschlages berechnet, so muß nicht das Systolenende bestimmt werden. Hierzu wäre (siehe z. B. [31]) entweder eine genaue Analyse der Druckkurve notwendig, um aus $p(t)$ die Lage des sogenannten Dichrotic Notch und damit das Systolenende zu bestimmen, oder weitere Meßvorrichtungen, wie etwa ein EKG, erforderlich. Die Integration über den gesamten Zeitraum ist demzufolge robuster und weniger aufwendig als diejenigen Verfahren, die nur einen bestimmten Zeitraum des Herzschlages auswerten. Wird zudem das kontinuierlich bestimmte Herzeitvolumen HZV auch aus denjenigen Blutdruckmessungen berechnet, die zusammen mit dem Referenz-Herzeitvolumen HZV_{ref} zur Modellidentifikation nach dem oben beschriebenen Verfahren verwendet wurden, so kann die Genauigkeit des Verfahrens zur kontinuierlichen HZV-Berechnung noch dadurch gesteigert werden, daß $HZV = HZV_{ref}$ gefordert wird und damit der Kalibrierfaktor γ nach

$$\gamma = \frac{HZV_{ref}}{HR \cdot \int q(t) dt} \quad (19)$$

bestimmt wird.

Um das beschriebene Verfahren einzusetzen, ist eine Vorrichtung erforderlich, deren prinzipieller Aufbau in Fig. 4 dargestellt ist. Die darin gestrichelt dargestellten Komponenten sind optional und können in einer Minimalkonfiguration der Vorrichtung zumindest teilweise entfallen. Eine solche Vorrichtung besteht mindestens aus einer Auswerteeinheit, gewöhnlich einer Recheneinheit, in der das Verfahren zur Bestimmung der individuellen Compliance-Funktion $C(p)$ alleine oder zusammen mit anderen Methoden eingesetzt wird; insbesondere kann das Verfahren zur kontinuierlichen Berechnung des Herzeitvolumens in der selben Vorrichtung verwendet werden. Zudem sind erforderlich ein Sensor zur Messung des aorten oder aortennahen Blutdrucks $p(t)$ und eine Signalaufbereitung und Signalwandlung, ein Programm- und ein Datenspeicher, sowie eine Vorrichtung zur Vorgabe des Referenz-Herzeitvolumens HZV_{ref} . Wird das HZV_{ref} über eine arterielle Thermodilution bestimmt, so besteht diese Einheit mindestens aus einem Bluttemperatursensor und einem Sensor zur Messung der Temperatur des Injektats, welches von diesem Verfahren verwendet wird, siehe [8]. Da HZV_{ref} jedoch auch auf anderem Wege vorgegeben werden kann, kann dieses Modul auch anders ausfallen oder eine Eingabe über Tastatur erfolgen, die zudem zur Benutzerführung in der Vorrichtung verwendet werden kann. Zudem besteht mindestens eine der Möglichkeiten, die Ergebnisse der Auswertung anzuzeigen, auszudrucken oder auf einem Massenspeicher (nicht dargestellt) zu speichern.

Literaturverzeichnis

- [1] U.S. Pat. 5 183 051; Kraidin et al.
- [2] U.S. Pat. 5 211 177; Chesney et al.
- [3] U.S. Pat. 5 241 966; Finkelstein et al.
- [4] U.S. Pat. 5 316 004; Chesney et al.
- [5] U.S. Pat. 5 400 793; Wesseling
- [6] U.S. Pat. 5 535 753; Petrucelli et al.

- [7] U.S. Pat. 5647 369; Peirucelli et al.
 [8] U.S. Pat. 5 526 817; Pfeiffer et al.
 [19] Werner et al. (1953); J. Appl. Physiol. 5: 495
 [20] Wesseling et al. (1983); Adv. cardiovasc. Phys. 5: 16-52.
 [21] Fogliari et al. (1996); Modeling in Physiol. H:2661-2668 5
 [22] Gentile et al. (1988); Cardiovasc. Res. 22: 385-389
 [23] Wuyis et al. (1995); Phys. Med. Biol. 40: 1577-1597
 [24] Toy et al. (1985); IEEE Trans. Biomed. Eng. 32(2): 174-176
 [25] Richter et al. (1984); Biorheology 21: 723-734
 [26] Hales (1733); Statical Essays: Containing Haemosiatics 10
 [27] Frank (1899); Z. Biol. 37: 483-526
 [28] Yoshigi et al. (1997); Am. J. Physiol. 273 (Heart Circ. Physiol. 42): H19-H27
 [29] Langewouters et al. (1984); J. Biomechanics 17: 425-435
 [30] Hallock et al. (1937); J. Clin. Invest. 16: 597
 [31] Hoskels et al. (1997); J. Clin. Mon. 13: 309-316 15

Patentansprüche

1. Verfahren zur individuellen in-vivo Bestimmung der Compliance-Funktion $C(p) = dV/dp$ des Gefäßsystems nach einer Herzkammer eines Lebewesens aus dem Blutdruck $p(t)$ und einem Referenz-Herzzeitvolumen HZV_{ref} , dadurch gekennzeichnet, daß 20

- a) der Druck $p(t)$ in der Aorta oder in der Nähe der Aorta laufend bestimmt wird;
- b) ein Referenzwert für das Herzzeitvolumen HZV_{ref} verwendet wird;
- c) aus dem Blutdruck $p(t)$ der mittlere Blutdruck MAD berechnet wird;
- d) der systemische Widerstand R des Körpers berechnet wird als 25

$$R = \frac{MAD - ZVD}{HZV_{ref}}$$

wobei ZVD ein beliebiger zentralvenöser Druck ist, der ermittelt oder geschätzt wird; 30

- e) aus dem Blutdruck mindestens die erste zeitliche Änderung $\dot{p}(t) = dp/dt$ gebildet wird; und
- f) die Compliance-Funktion $C(p)$ mindestens aus $p(t)$, $\dot{p}(t)$ und R nach einem nicht linearen Modell berechnet wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Referenz-Herzzeitvolumen HZV_{ref} mittels einer Dilutionsmethode bestimmt wird. 35

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Dilutionsmethode eine Thermodilutionsmethode eingesetzt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß eine arterielle Thermodilutionsmethode eingesetzt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Dilutionsmethode eine Farbstoffdilutionsmethode eingesetzt wird. 40

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß für die Berechnung der Compliance-Funktion $C(p)$ nur Werte von $p(t)$ verwendet werden, für die gilt:

$$p(t) \leq p(t_s), \quad 45$$

wobei t_s der Zeitpunkt des Schließens der Aortenklappe ist.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß für die Berechnung der Compliance-Funktion $C(p)$ nur Blutdruckwerte aus der Diastole verwendet werden.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß für die Berechnung der Compliance-Funktion $C(p)$ nur Blutdruckwerte aus der Systole verwendet werden. 50

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß aufgrund des Druckes $p(t)$ und der ersten zeitlichen Ableitung dp/dt ein Blutfluß $q(t)$ bestimmt wird und die Compliance-Funktion nach

$$C(p) = \frac{q(t) - p(t)/R}{\dot{p}(t) - Z(p) \cdot (\dot{q}(t) - \dot{p}(t)/R)} \quad 55$$

für beliebige Impedanzenfunktionen $Z(p)$ und beliebige Zeiten t derart berechnet wird, daß

$$q(t) = \frac{p(t)}{R} + C(p)[\dot{p}(t) - Z(p) \cdot (\dot{q}(t) - \dot{p}(t)/R)] \quad 60$$

bestmöglich erfüllt wird.

10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Kehrwert der Compliance-Funktion, d. h. $1/C(p)$, durch ein Polynom endlicher Ordnung approximiert wird und dieses Polynom zur Extrapolation von $C(p)$ über den während der Bestimmung des Referenz-Herzzeitvolumens erfaßten Druckbereich hinaus verwendet wird. 65

11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Minimum der Funktion

$$\sum \int_{t=t_0}^{t=t_s} \left(q(t) - \frac{p(t)}{R} - \frac{\dot{p}(t) - Z(p) \cdot (\dot{q}(t) - \dot{p}(t)/R)}{\sum_k \alpha_k p^k} \right)^2 dt$$

bestimmt wird und daß die individuelle Compliance-Funktion $C(p)$ danach berechnet wird als

$$C(p) = \frac{1}{\sum_k \alpha_k p^k}$$

12. Verfahren nach Anspruch 7 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Kehrwert der Compliance-Funktion $C(p)$ durch ein Polynom zweiter Ordnung beschrieben wird und $C(p)$ durch folgende Funktion approximiert wird

$$C(p) = \frac{MAD^2 \cdot HZV_{ref}}{\langle \dot{p}(t) \rangle} \cdot \frac{1}{3 \cdot MAD \cdot p - 3 \cdot MAD^2 - p^2}$$

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Compliance-Funktion $C(p)$ durch ein Polynom endlicher Ordnung approximiert wird und dieses Polynom zur Extrapolation von $C(p)$ über den während der Bestimmung des Referenz-Herzzeitvolumens erfaßten Druckbereich hinaus verwendet wird.

14. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Minimum der Funktion

$$\sum \int_{t=t_0}^{t=t_s} \left(q(t) - \frac{p(t)}{R} - [\sum_k \beta_k p^k] \cdot [\dot{p}(t) - Z(p) \cdot (\dot{q}(t) - \dot{p}(t)/R)] \right)^2 dt$$

bestimmt wird und daß die individuelle Compliance-Funktion $C(p)$ danach berechnet wird als

$$C(p) = \sum_k \beta_k p^k.$$

15. Verfahren nach Anspruch 7 und 9, dadurch gekennzeichnet, daß die für $p(t) \leq p(t_s)$ berechnete Compliance-Funktion $C(p)$ zur Entwicklung des Blutflusses $q(t)$ nach einem vollständigen Funktionensystem verwendet wird; insbesondere wird $q(t)$ in Form einer Fourierreihe durch folgende Gleichung beschrieben

$$q(t) = \sum_k q_k \sin \left(k \cdot \pi \cdot \frac{t - t_0}{t_s - t_0} \right),$$

wobei die Koeffizienten q_k durch Minimierung des quadratischen Fehlers bestimmt werden und die Größen t_0 und t_s die Zeitpunkte des Öffnens und Schließens der Aortenklappe bezeichnen.

16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der angenommene Blutfluß $q(t)$ derart variiert wird, daß der quadratische Fehler minimal ist.

17. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Aortenimpedanz-Druck-Zusammenhang durch

$$Z(p) = \frac{A}{\sqrt{C(p)}}$$

bestimmt wird, wobei A eine Proportionalitätskonstante ist.

18. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine nicht lineare Aortenimpedanz-Funktion mit Hilfe der Fouriertransformierten von Blutdruck $\bar{p}(\omega)$ und postuliertem Blutfluß $\bar{q}(\omega)$ nach $1/Z = \bar{q}(\omega \rightarrow \infty) / \bar{p}(\omega \rightarrow \infty) - 1/R$ oder $Z(p) = \bar{p}(\omega \rightarrow \infty) / \bar{q}(\omega \rightarrow \infty)$ bestimmt wird.

19. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß aufgrund des Druckes $p(t)$ und der ersten zeitlichen Ableitung dp/dt ein Blutfluß $q(t)$ bestimmt wird und die Impedanz-Funktion

$$Z(p) = \frac{\int_{-\Delta t}^{+\Delta t} p(t) dt}{2\Delta t}$$

nach

$$Z(p) = \sqrt{\frac{\int_{t-\Delta t}^{t+\Delta t} p^2(t) dt - \left(\int_{t-\Delta t}^{t+\Delta t} p(t) dt \right)^2}{\int_{t-\Delta t}^{t+\Delta t} q^2(t) dt - \left(\int_{t-\Delta t}^{t+\Delta t} q(t) dt \right)^2}}$$

berechnet wird.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Aortenimpedanz-Funktion $Z(p)$ durch ein Polynom endlicher Ordnung approximiert wird und dieses Polynom zur Extrapolation von $Z(p)$ über den während der Kalibrierung erfaßten Druckbereich hinaus verwendet wird.

21. Verfahren zur laufenden Bestimmung des systemischen Blutflusses $q(t)$, bei dem der Blutdruck $p(t)$ in der Aorta oder in der Nähe der Aorta laufend bestimmt wird, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine in-vivo bestimmte individuelle Compliance-Funktion $C(p)$ zur Modellierung des Herzkreislaufsystems verwendet wird.

22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß der systemische Blutfluß $q(t)$ bestimmt wird mit:

$$q(t) = \frac{p(t)}{R} + C(p)[\dot{p}(t) - Z(p) \cdot (\dot{q}(t) - \dot{p}(t)/R)] \quad 10$$

23. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die nach einem der Ansprüche 1 bis 20 ermittelte Compliance-Funktion $C(p)$ verwendet wird.

24. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß das Schlagvolumen SV durch Integration des Flusses über einen geeigneten Zeitraum entsprechend

$$SV = \int q(t) dt$$

berechnet wird, wobei der geeignete Zeitraum insbesondere der Dauer des Herzschlages oder der Systolendauer während des Herzschlages entsprechen kann.

25. Verfahren nach Anspruch 1 und 21, dadurch gekennzeichnet, daß durch Vergleich des kontinuierlichen Blutflusses $q(t)$ mit einem Referenz-Herzzeitvolumen HZV_{ref} das Schlagvolumen SV durch

$$SV = \gamma \int q(t) dt \quad \text{mit} \quad \gamma = \frac{HZV_{ref}}{HR \cdot \int q(t) dt} \quad 25$$

berechnet wird.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 24 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß die Schlagvolumenvariation nach

$$SVV = \sqrt{\langle SV^2 \rangle - \langle SV \rangle^2}$$

berechnet wird und alleine oder mit weiteren Parametern, z. B. mittlerem Blutdruck MAD, systolischem Druck AD_{sys} , diastolischem Druck AD_{dia} und Herzrate HR, zur Korrektur des Schlagvolumens verwendet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zusammen mit der Herzrate HR aus dem Schlagvolumen SV kontinuierlich das Herzzeitvolumen nach $HZV = HR \cdot SV$ berechnet wird.

28. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß aus der Blutdruckkurve kontinuierlich der mittlere Druck MAD bestimmt wird und damit der systemische Widerstand kontinuierlich nach

$$R = \frac{MAD - ZVD}{HZV}$$

für einen beliebigen zentralvenösen Druck ZVD berechnet wird, der gemessen oder geschätzt wurde.

29. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß aus der Blutdruckkurve kontinuierlich der mittlere Druck MAD bestimmt wird und damit die Compliance-Funktion kontinuierlich nach

$$C(p) = \frac{MAD^2 \cdot HZV}{\langle \dot{p}(t) \rangle} \cdot \frac{1}{3 \cdot MAD \cdot p - 3 \cdot MAD^2 - p^2} \quad 50$$

berechnet wird.

30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Druck $p(t)$ aus einem invasiven aortennahen Blutdruck, z. B. A.femoralis, A.brachialis, A.axillaris oder A.radialis bestimmt wird.

31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, in dem eine nicht invasive Druckmessung zusammen mit geeigneten Filtern, insbesondere Notch-Filter, zur Approximation des Druckes $p(t)$ verwendet wird.

32. Vorrichtung zur Durchführung der Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der mindestens eine hämodynamische Größe bestimmt und zur Anzeige, zum Ausdruck oder zur Weiterverarbeitung bereitgestellt wird, welche Vorrichtung mindestens einen Blutdrucksensor aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung eine Einrichtung zur in-vivo Bestimmung der Compliance-Funktion aufweist.

33. Vorrichtung nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß die Einrichtung zum Bestimmen der Compliance-Funktion Mittel zur Bestimmung eines Referenz-Herzzeitvolumens oder Mittel zur manuellen Eingabe desselben umfaßt.

34. Vorrichtung nach Anspruch 32 oder 33, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Auswerteeinheit aufweist, die mindestens den systemischen Fluß $q(t)$ aufgrund $p(t)$ und der ersten zeitlichen Ableitung dp/dt berechnet.

35. Vorrichtung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß der systemische Fluß $q(t)$ berechnet wird mit

$$q(t) = \frac{p(t)}{R} + C(p)[\dot{p}(t) - Z(p) \cdot (\dot{q}(t) - \dot{p}(t)/R)]$$

5

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

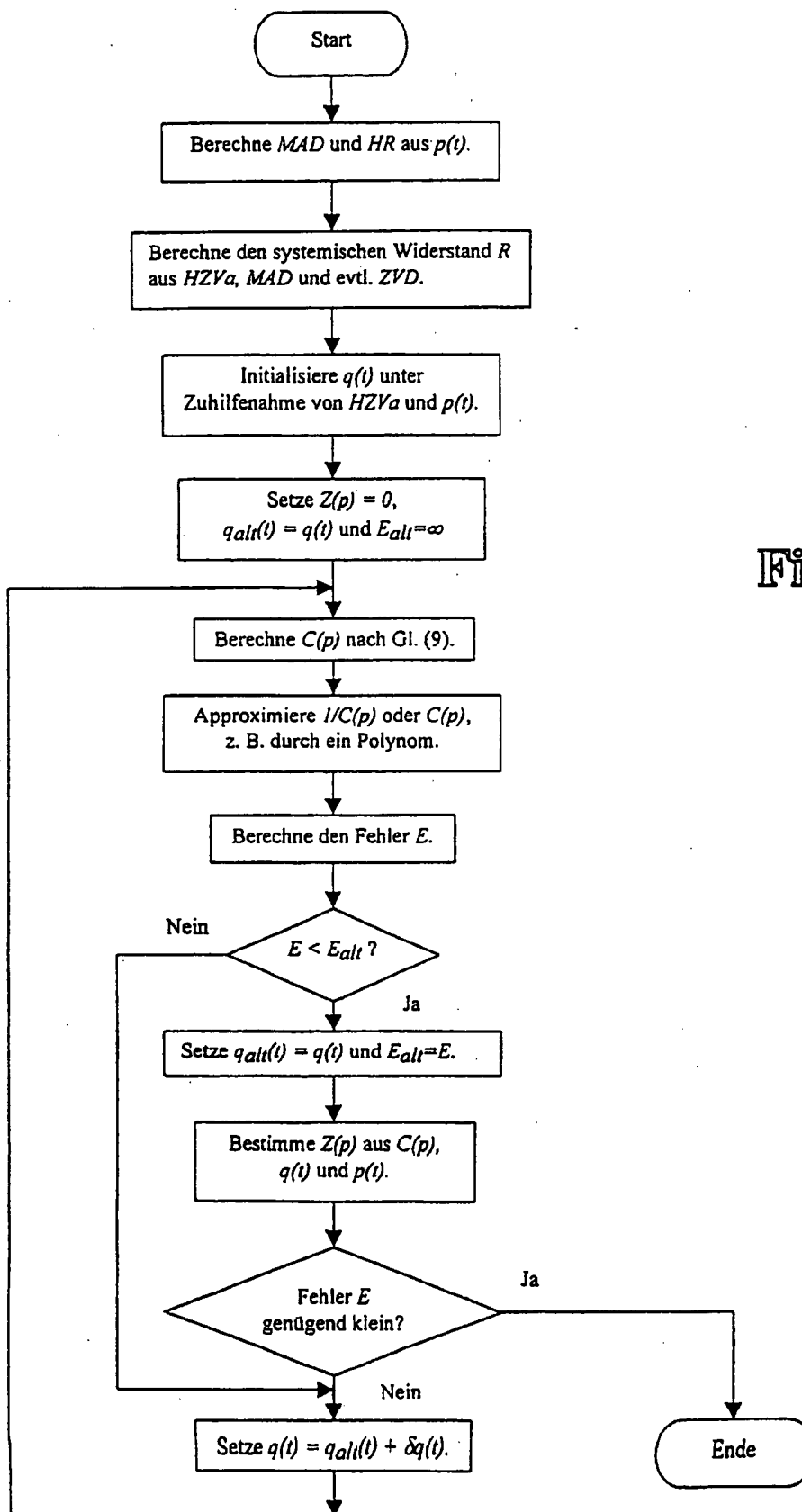


Fig.2

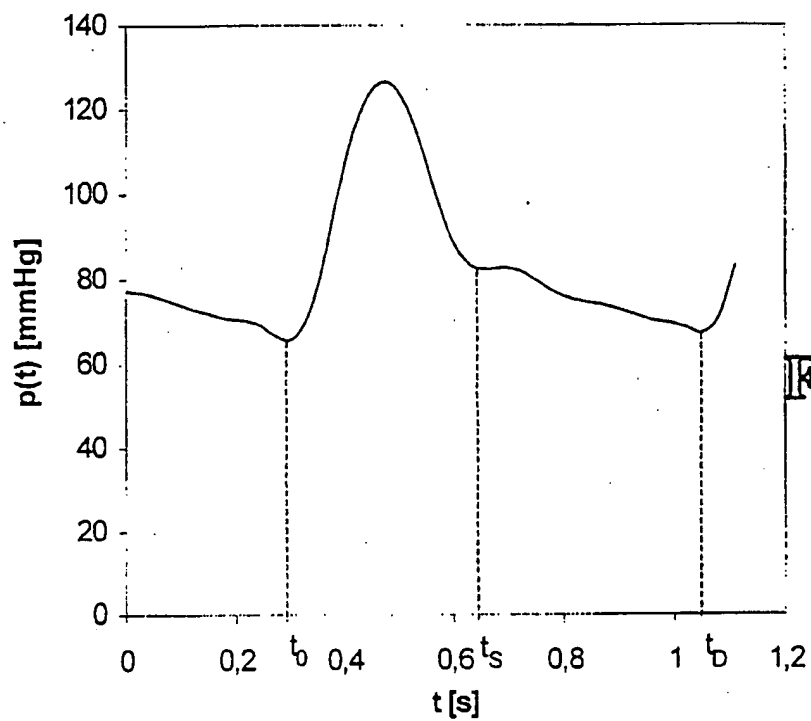


Fig.3a

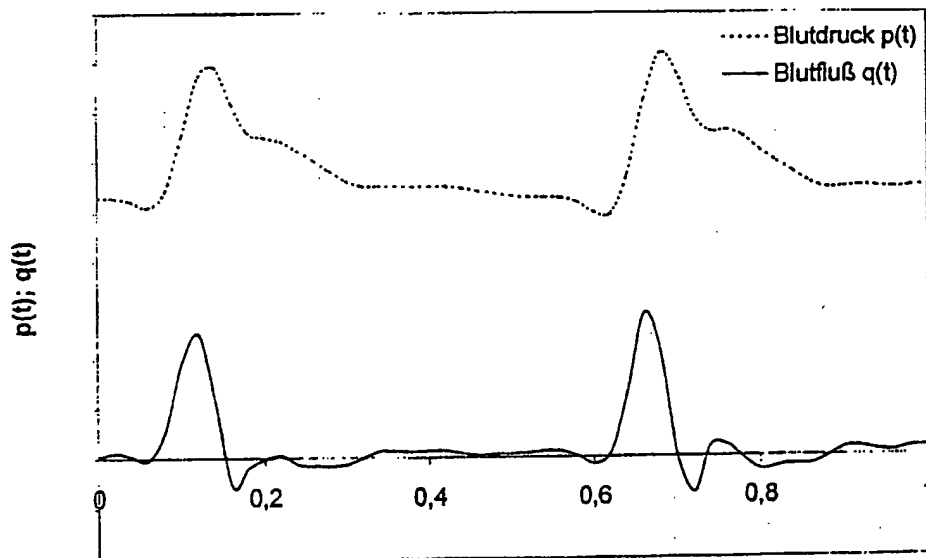


Fig.3b

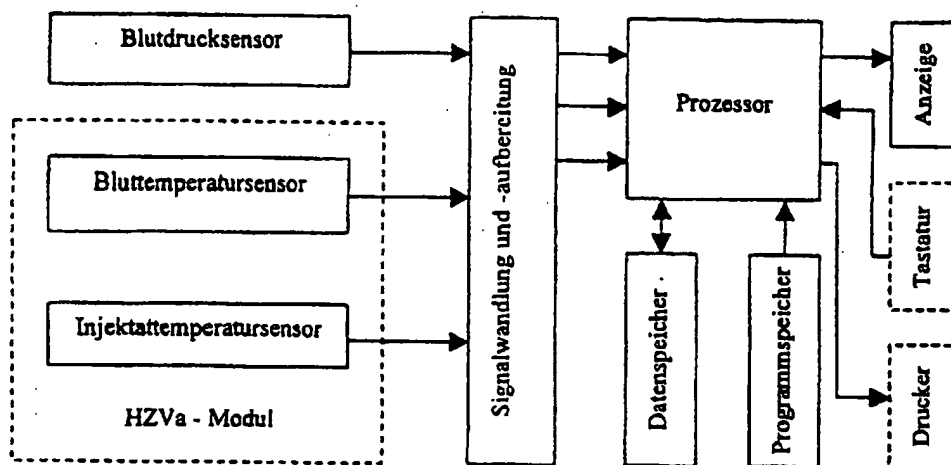


Fig.5

Fig.1

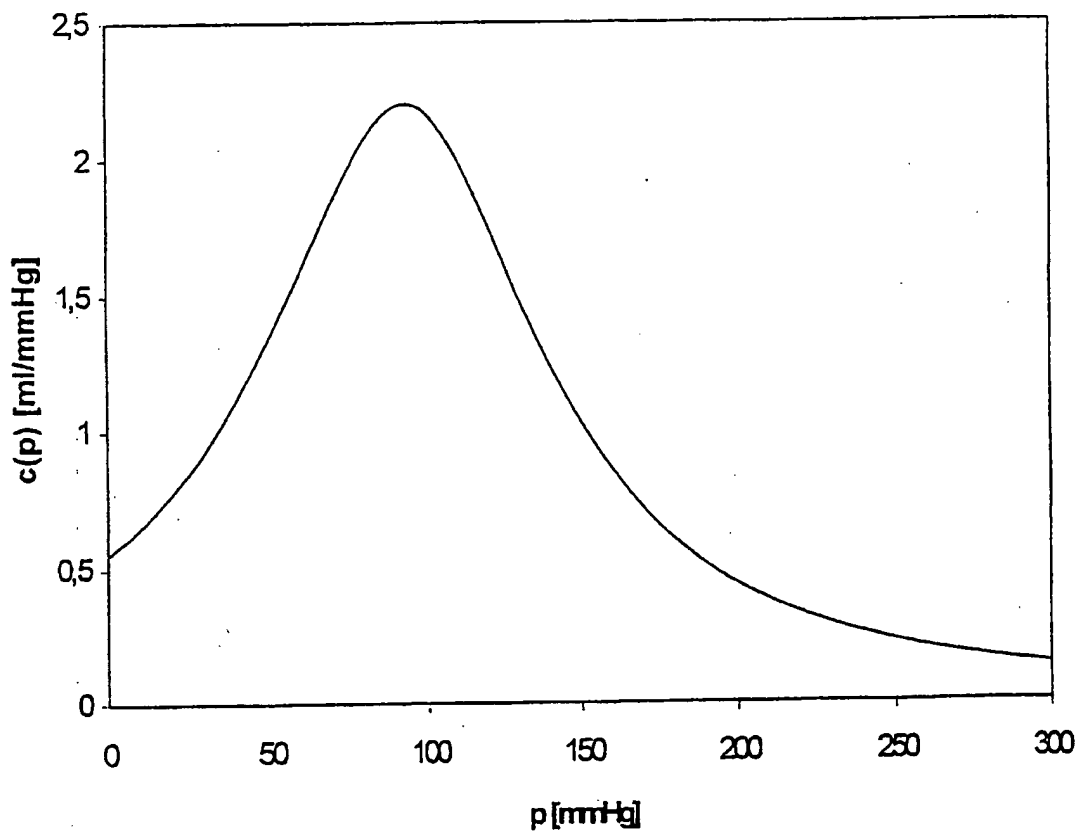
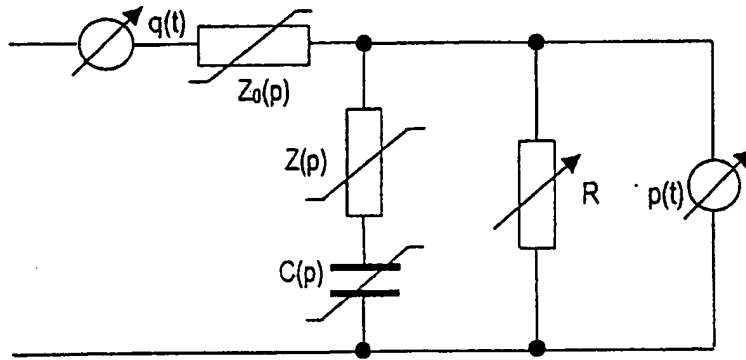


Fig.4